

Requested Patent: JP55162772A

Title: PREPARATION OF SUBSTITUTED ACETIC ACID DERIVATIVE ;

Abstracted Patent: JP55162772 ;

Publication Date: 1980-12-18 ;

Inventor(s): HAMADA YOSHINORI; others: 01 ;

Applicant(s): SHIONOGI_CO LTD ;

Application Number: JP19800069434 19800523 ;

Priority Number(s): ;

IPC Classification:

C07D213/64; C07D213/65; C07D213/68; C07D213/70; C07D213/82; C07D213/85;
C07D215/22; C07D217/14; C07D217/24; C07D235/26; C07D239/32 ;

Equivalents: ;

ABSTRACT:

NEW MATERIAL:A substituted acetic acid derivative of formula I (formula II is pyridine, pyrimidine, imidazole or tetrazole; R is hydrocarbon group; A is O or S; formula II and the benzene ring may have a 1-3C substituent, condensed benzene ring or alicyclic ring which will not affect the reaction; -COR may be on the condensed benzene ring).

EXAMPLE:2-(2-Phenoxy-5-pyridyl)-propionic acid. USE:A medicine or drug for an animal having improved anti-inflammatory action (including an antirheumatic action) and an analgesic action.

PROCESS:A compound of formula III is reacted with an alkoxymethylene-trihydrocarbon group-substituted phosphorane to give a compound of formula IV, which is hydrolyzed and oxidized to form the compound of formula I. The compound of formula III can be obtained by reacting a halogenopyridine with a phenol or thiophenol in the presence of a basic substance if necessary.

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55—162772

⑬ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和55年(1980)12月18日

C 07 D 213/64

7138—4C

発明の数 1

213/65

7138—4C

審査請求 未請求

213/68

7138—4C

213/70

7138—4C

213/82

7138—4C

213/85

7138—4C

215/22

7306—4C

217/14

7306—4C

217/24

7306—4C

235/26

7306—4C

239/32

6670—4C ※

(全 6 頁)

⑮ 置換酢酸誘導体の製造法

尼崎市武庫豊町2の5の53の30
3

⑯ 特 願 昭55—69434

⑰ 出 願 人 塩野義製薬株式会社

⑱ 出 願 昭49(1974)5月22日

大阪市東区道修町3丁目12番地

⑲ 特 願 昭49—58244の分割

⑳ 代 理 人 弁理士 岩崎光隆

㉑ 発 明 者 浜田芳徳

最終頁に続く

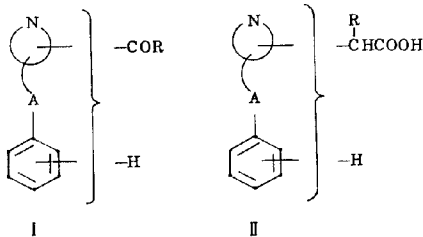
明 細 書

1. 発明の名称

置換酢酸誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

一般式 I で表わされる化合物にアルコキシメチレン三炭化水素基置換フォスホランを反応させて得られる化合物を加水分解しつつ酸化して一般式 II で表わされる化合物を得ることを特徴とする置換酢酸誘導体の製造法。



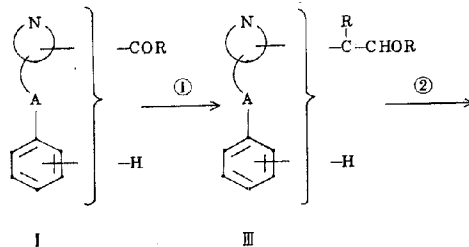
(式中、N はピリジン、ピリミジン、イミダゾールまたはテトラゾールを表わし、R は炭化水素基を表わし、A は酸素または硫黄を表わし、○および上記ベンゼン環上には反応に影響を及ぼさない)

3個の置換基を有していてもよくあるいは縮合ベンゼン環または縮合脂環を有していてもよく-COR基はこの縮合ベンゼン環上にあつてもよい。

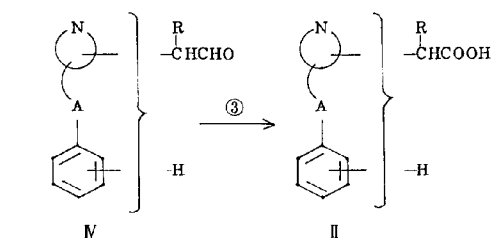
3. 発明の詳細な説明

本発明は置換酢酸誘導体の製造法に関し、その目的は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)および鎮痛作用を示し医薬または動物薬として有用な置換酢酸誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨は次式によって示される。



(以下余白)



(式中、 N はピリジン、ピリミジン、イミダゾールまたはテトラゾールを表わし、Rは炭化水素基を表わし、Aは酸素または硫黄を表わし、 N および上記ベンゼン環は反応に影響を及ぼさない/〜3個の置換基を有していてもよくあるいは縮合ベンゼン環または縮合脂環を有していてもよく、 $-\text{COR}$ 基はこの縮合ベンゼン環上にあつてもよい。R'はアルキル基を表わす。)

本発明方法は一般式Iで表わされる化合物をアルコキシメチレン三炭化水素置換フオスホランと反応させるいわゆるウイテイツヒ(Wittig)反応に付し(反応①)、得られる化合物IIIを加水分解に付し化合物IVとした(反応②)後酸化反応に

- 3 -

常不活性気流中で行われる。得られる化合物IIIはついで反応②すなわち加水分解反応に付し、アルコキシメチレン基をアルデヒド基にする。この加水分解は通常エノールエテルを加水分解する際に用いられる手段を用いることができる。例えば、酸として塩酸、硫酸、硝酸またはこれらと有機酸(例えば、酢酸)などとの混合物を用いることができ、塩基として水酸化アルカリ、炭酸アルカリなどが用いられ水あるいは含水溶媒の存在下で加熱することにより実施される。生成する化合物IVは単離することなく次工程③に付すことができる。

反応③は化合物IVのアルデヒド基をカルボキシル基に変えるもので一般のアルデヒド基をカルボキシル基に変換する酸化反応に準じて行えばよい。例えば過マンガン酸カリウム、過酸化水素、酸化銀などにより水中または有機溶媒中で酸化してもよいし、硝酸、クロム酸、希硫酸と過酸化鉛、または過酸化酢酸などにより酸化してもよい。なお上記反応①、②および③の工程において反応を受ける環上の置換基は各反応の前後に置換基を修飾

- 5 -

付して目的とする置換酢酸誘導体IIを得る(反応③)ものである。

次に本発明方法の実施について詳細に記する。反応①は通常のウイテイツヒ反応に従つて行えばよく、種々のアルコキシメチレン三炭化水素置換フオスホラン(例えば、メトキシメチレントリフェニルフオスホラン、メトキシメチレントリフェニルフオスホラン、メトキシメチレントリブチルフオスホランなど)が原料化合物と反応条件に応じて適宜選択し使用される。例えば、上記フオスホランにハロゲン化水素が付加したフオスフオニウム塩を使用し、有機金属(例えば、フェニルリチウム、ブチルリチウムなど)を用いてエーテル類(例えば、エーテル、ジビニルエーテル、テトラヒドロフランなど)中で必要に応じて加温下で化合物Iと反応させるか、あるいはアルカリ金属アルコキサイド(例えば、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラートなど)を用いアルコキサイドと対応するアルコール中で反応させるのが通常実際的である。反応は通

- 4 -

することにより、最終において目的化合物を得るように行うことができる。

なお、原料化合物Iはハロゲンピリジン類にフェノール類またはチオフェノール類を必要に応じて塩基性物質の存在下に反応させることにより、製造される。

かくして得られた化合物IIはさらに分離、精製あるいは製剤化、その他の必要に応じて、適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど)、その他アルミニウム塩などに常法に従つて変換することができる。

本発明方法の目的化合物である置換酢酸誘導体及びその塩類は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)または鎮痛作用を示し、医薬または動物薬として有用な化合物である。

以下実施例において本発明方法の実施態様を示す。

実施例1

- 6 -

粉末にしたメトキシメチレントリフェニルフォス
 フオロリウムクロライド2.3.24gをエーテル
 240mlに懸濁し、内温15~20°Cで1.125
 モルフエニルリチウムエーテル溶液60mlを滴下
 後15°Cで15分間かきまぜる。2-フェノキシ
 -5-アセチルピリジン2.14gのエーテル溶液
 140mlを30分で滴下後室温で14時間かきま
 ぜる。不溶物を濾去し濾液に氷水を注ぎエーテル
 で抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去し
 残渣17.62gをシリカゲルカラムクロマトに付
 す。ベンゼン/酢酸エチル(50:1)溶出部を
 減圧蒸留するとbp_{0.6mmHg}147~149°Cの2-フェ
 ノキシ-5-(1-メチル-2-メトキシビニル
)ピリジン5.42gを得る。

元素分析 C₁₃H₁₃O₂Nとして

計算値: C, 74.66; H, 6.27; N, 5.89

実験値: C, 74.94; H, 6.37; N, 5.79

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹ 1658, 1590

NMR δ (CDC_l₂) 1.88, 1.95(3H, d), 1.367,
 3.70(3H, s), 6.12, 6.33(3H, q)

- 7 -

本品1.46gを2N塩酸50mlに加え、窒素気
 流中一夜かきまぜた後反応液にベンゼン10mlを
 入れ窒素気流中過マンガン酸カリウム1.3gの水
 溶液30mlを20分で滴下さらに室温で10分間
 かきまぜた後不溶物を濾去し濾液を炭酸水素ナト
 リウムでpH3~4としてエーテルで抽出する。抽
 出液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し、
 10%塩酸でpH4とした後エーテルで再び抽出す
 る。抽出液を水洗、乾燥し溶媒を留去する。残渣
 610mgをベンゼン/石油エーテルで再結晶する
 とmp88~90°Cの2-(2-フェノキシ-5-
 ピリジル)プロピオン酸210mgを得る。本品は
 他の方法により調製された標品と同定された。

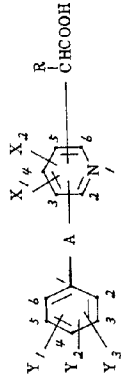
実施例2-103

以下実施例1と同様にして下記の化合物を得る。
 なお、下記表中で用いられる略号は下記の意味を
 表わし、A欄において例えば2-Oはピリジン環
 の2位がエーテル結合していることを表わし、X₁,
 X₂, Y₁, Y₂およびY₃欄において例えば4-Cはク
 ロルが母核の4位を置換していることを表わす。

- 8 -

Me = メチル基, Me_t = メトキシ基, Et = エチル基,
 Pr = プロピル基, i-Pr = イソプロピル基,
 Bu = ブチル基, i-Bu = イソブチル基,
 s-Bu = s-ブチル基, t-Bu = t-ブチル基,
 Ac = アセチル基, An = アニリノ基,
 Ca(nH₂O) = カルシウム塩(n水和物),
 Al = アルミニウム塩, d = 分解点。

(以下余白)

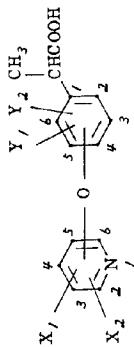


実施例 No.	R	A	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	mp (°C)
31	Me	2-O	H	H	4-NO ₂	H	H	115~116d
32	Me	2-O	H	H	4-NH ₂	H	H	132~133d
33	Me	2-O	H	H	4-NHAc	H	H	142~143d
34	Me	2-O	H	H	4-NHCOEt	H	H	136~137d
35	Me	2-O	H	H	4-NHCOAc	H	H	206~208d
36	Me	6-O	H	H	4-Br	H	H	119~120
37	Me	2-O	H	H	3,4-ベンゾ	H	H	138~139d
38	Me	6-O	H	H	4-CN	H	H	120~121
39	Me	6-O	4-Me	H	H	H	H	135~136
40	Me	6-O	2-Me	H	H	H	H	92~93
41	Me	6-O	H	H	2-Me	3-Me	H	115~116
42	Me	6-O	H	H	2-C ₆ H ₅	H	H	96~97
43	Me	6-O	H	H	2-Me	H	H	65~67
44	Me	6-O	H	H	3-Me	H	H	81~82
45	Me	6-O	H	H	3-Me	5-Me	H	120~121
46	Me	6-O	H	H	3-Me	4-Me	H	90~91
47	Me	4-O	H	H	H	H	H	145~146
48	Me	6-O	H	H	4-i-Bu	H	H	77~78
49	Me	2-O	H	H	2-Me	3-Me	H	86~87d
50	Me	6-O	5-Me	H	H	H	H	107~108
51	Me	6-O	H	H	2-Me	5-Me	H	Ca(2H ₂ O)/95d
52	Me	6-O	H	H	2-Me	4-Me	H	Ca(2H ₂ O)/89d
53	Me	6-O	H	H	2-Me	6-Me	H	Ca(1.5H ₂ O)/202d
54	Me	2-O	H	H	3-Me	4-Me	H	123~124d
55	Me	2-O	H	H	3-Me	5-Me	H	103~104d
56	Me	6-O	H	H	2-Me	3-Me	5-Me	128~129
57	Me	6-O	H	H	2-Me	4-Me	5-Me	113~114
58	Me	6-O	H	H	3-Me	4-Me	5-Me	155~156
59	Me	6-O	H	H	2-Me	4-Me	6-Me	135~136
60	Me	6-O	H	H	3,4-(CH ₂) ₄	H	H	Ca(1.5H ₂ O)/69d
61	Me	2-O	H	H	2-Me	3-Me	5-Me	125~126d
62	Me	2-O	H	H	3-Me	4-Me	5-Me	126~127d
63	Me	6-O	H	H	2,3-(CH ₂) ₄	H	H	Ca(1.5H ₂ O)/65~166d
64	Me	6-O	H	H	3,4-ベンゾ	H	H	120.5~121.5

実施例 No.	R	A	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	mp (°C)
2	Me	5-O	H	H	H	H	H	135~135.5
3	Me	2-O	H	H	4-C ₆ H ₅	H	H	119~120d
4	Me	2-O	H	H	H	H	H	98~99d
5	Me	2-O	H	H	2-C ₆ H ₅	H	H	107.5~108.5d
6	Me	2-O	H	H	3-C ₆ H ₅	H	H	84~85d
7	Me	2-O	H	H	4-C ₆ H ₅	H	H	110~111
8	Me	2-O	H	H	H	H	H	94~95
9	Me	6-O	H	H	4-C ₆ H ₅	H	H	114~115
10	Me	6-O	H	H	H	H	H	Ca(2H ₂ O)/35~136
11	Me	6-O	H	H	4-C ₆ H ₅	H	H	Ca(2H ₂ O)/80~81d
12	Me	2-S	H	H	4-C ₆ H ₅	H	H	86~87
13	Me	2-O	H	H	4-Me	H	H	129~130d
14	Me	2-O	H	H	4-Me	H	H	101~102d
15	Me	6-S	H	H	H	H	H	114.5~115.5
16	Me	6-O	H	H	4-Me	H	H	98~99
17	Me	2-S	H	H	H	H	H	Ca(1/2H ₂ O)/40~141
18	Me	6-O	H	H	4-Me	H	H	Ca(1/4H ₂ O)/55
19	Et	2-O	H	H	4-C ₆ H ₅	H	H	92~93
20	Me	6-O	H	H	3-C ₆ H ₅	H	H	106~107
21	Me	2-O	H	H	4-CN	H	H	105~106d
22	Et	6-O	H	H	4-C ₆ H ₅	H	H	82.36
23	Me	2-O	H	H	4-COOH	H	H	154~156d
24	Me	2-O	H	H	3-CF ₃	H	H	Ca(2H ₂ O)/155~157
25	Me	6-S	H	H	4-C ₆ H ₅	H	H	Ca(H ₂ O)/50
26	Me	2-O	H	H	4-CONH ₂	H	H	160~162 (蒸泡)
27	Me	2-O	H	H	4-OH	H	H	200~201
28	Me	2-O	H	H	4-OAc	H	H	Ca(4H ₂ O)/87~189
29	Me	6-O	H	H	4-OAc	H	H	Ca(2H ₂ O)/32.5~133.5
30	Me	6-O	H	H	4-OH	H	H	Ca(4H ₂ O)/45

実施例 No	R -CHCOOH の位置	R	-A-	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	mp (°C)	
65	3	Me	6-O	H	H	2,3-ベンゾ	H	H	131~132	
66	3	Me	6-O	4-Me	5-Me	H	H	H	144~145	
67	4	Me	2-O	5,6-ベンゾ	H	H	H	Ca (1.5H ₂ O)	216~217	
68	3	Me	6-O	4,5-ベンゾ	H	H	H		122~123	
69	3	Me	6-O	4,5-(CH ₂) ₄ -	H	H	H		151~152	
70	3	Me	6-O	H	H	3,4-(CH ₂) ₃ -	H	H	122.5~123.5	
71	3	Me	6-O	H	H	3-Me t	H	H	69.5~70.5	
72	3	Me	6-O	2-Me	4-Me	H	H	H	Ca (1.5H ₂ O)	218d
73	3	Me	6-O	H	H	4-OH	H	H		167~169
74	3	Me	6-O	H	H	4-AcO	H	H		161~162
75	3	Me	6-O	H	H	4-i-Pr	H	H		89~91
76	3	Me	6-O	H	H	4-Pr	H	H		81.5~82.5
77	3	Me	6-O	H	H	4-t-Bu	H	H		112~113
78	3	Me	6-O	H	H	4-s-Bu	H	H		67~71
79	3	Me	6-O	H	H	4-Bu	H	H	Ca (H ₂ O)	140~142
80	3	Me	6-O	H	H	4-i-Bu	H	H	Ca	114~119(d)

- 12 -



実施例 No	X ₁	X ₂	フェニル基 の位置	Y ₁	Y ₂	ピリジン オキソ基 の位置	mp (°C)	
81	H	H	2	H	H	3	76~77	
82	H	H	2	H	H	4	129~130	
83	5-CN	H	2	H	H	4	198~200	
84	5-CONH ₂	H	2	H	H	4	211~212	
85	H	H	3	H	H	4	130~131	
86	H	H	4	H	H	4	180~181	
87	3,4-(CH ₂) ₄ -	H	2	H	H	4	166~167	
88	3,4-ベンゾ	H	2	H	H	4	145~147	
89	3-Me	4-Me	2	H	H	4	155.5~156	
90	4-Me	5-Me	2	H	H	4	142~143	
91	4-Me	H	2	H	H	4	123~124	
92	6-Me	H	2	H	H	4	Ca (H ₂ O)	273~275
93	5-Br	H	2	H	H	4	137~138	
94	2-Me	H	4	H	H	4	152~153	
95	5-Me	H	2	H	H	4	132~134	
96	3-Me	H	2	H	H	4	121~122	
97	H	H	2	3-Me	H	4	107~108	
98	H	H	2	3-Me t	H	4	Ca (4H ₂ O)	158d
99	*	H	2	H	H	4	136~138	
100	H	H	2	2-Me	H	4	150~151	
101	H	H	2	3-Cl	H	4	98~99	
102	H	H	2	2-Cl	H	4	145~146	
103	H	H	2	3-Cl	5-Cl	4	127~128	

実施例104-107

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

2-[6-(2-ピリジルオキシ)-2-ナフチル]プロピオン酸、mp197~198°C。

2-[4-(1-フェニル-1,2,3,4-テトラゾリルオキシ)フェニル]プロピオン酸、mp65~66°C。

2-[4-(2-ピリミジルオキシ)フェニル]プロピオン酸、mp74~75°C。

2-[4-(1-メチル-2-ベンズイミダゾイルオキシ)フェニル]プロピオン酸、mp84~85°C。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 井理士 岩崎 光隆



第1頁の続き

①Int. Cl.³

// A 61 K 31/415
31/44
31/455
31/47

識別記号

ABG
ABE
AAH
ABG

庁内整理番号

②発明者 岡田哲夫

堺市三条通2の5